

Plateforme THA



Bulletin d'information N° 9, Juillet, 2011



Sommaire

1. Éditorial	P.2	5.5.	Réunion du comité directeur de la Plateforme THA à Bangui
2. Situation épidémiologique de la THA en 2010	P.3	5.6.	Politique de recherche sur la santé au Sud Soudan
3. Atlas de la trypanosomiose humaine africaine	P.5	5.7.	Projet MSF de lutte contre la maladie du sommeil en Province Orientale, République Démocratique du Congo
4. Du passé au présent	P.7	6. Actualité sur les recherches encours	P.16
4.1. Les postulats de Jamot		6.1.	Le fexinidazole, nouveau composé oral pour le traitement de la THA
4.2. Campagne d'épandage en Angola et en Zambie		6.2.	LE NECT est déjà le traitement de première intention pour le stade 2 de la Trypanosomiose gambiense en 2010
5. Derniers événements scientifiques et informations diverses	P.9	6.3.	Les deux endémies de THA en Ouganda
5.1. Formation Pharmacovigilance		7. Agenda scientifique 2011-2012	P. 19
5.2. Formation Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) à Nairobi		8. Publications récentes sur la THA	P. 20
5.3. Plaidoyer pour la THA soutenu par la collaboration PATTEC/FIND			
5.4. Profil du produit cible pour de nouveaux médicaments contre la trypanosomiose humaine africaine			

Éditorial



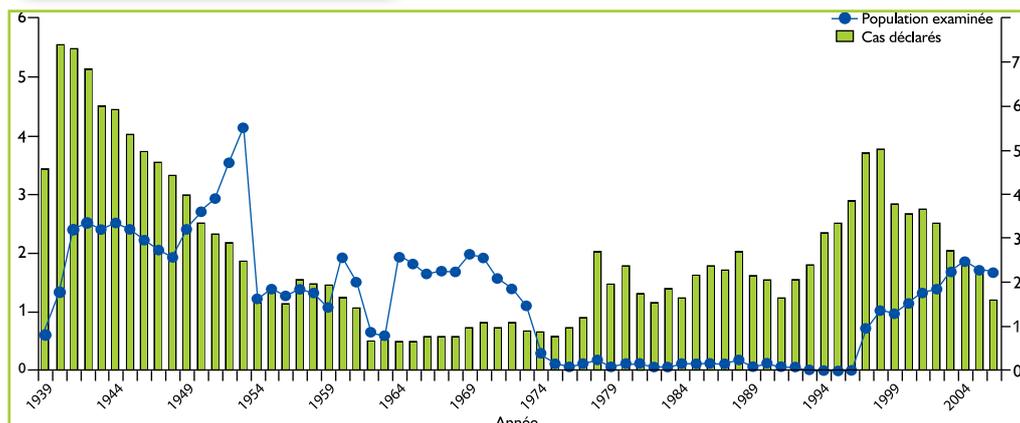
Comme dans les numéros précédents, ce neuvième bulletin d'information présente des résultats concrets et encourageants, issus d'une collaboration entre les différents membres de notre Plateforme THA.

Ces réussites cachent cependant une réalité bien préoccupante. En effet, le financement de la recherche scientifique en général et des programmes de lutte contre la maladie du sommeil en particulier fait cruellement défaut. Les gouvernements des pays endémiques investissent peu, voire pas du tout, dans ces activités, et les quelques partenaires étrangers qui soutiennent la lutte contre la maladie du sommeil commencent à s'essouffler et ont programmé leur retrait d'ici peu.

Nous lançons donc un appel à tous pour trouver de toute urgence des fonds pour lutter contre cette maladie négligée, et éviter que tous les efforts fournis jusqu'à ce jour soient réduits à néant. Ne pas répondre à cet appel au secours signifierait que nous n'avons pas retenu la leçon de la célèbre courbe de l'OMS montrant la baisse

du nombre de cas déclarés dans les années 1960, suivie d'une remontée dans les années 1980 jusqu'au niveau de 1930 (voir ci-dessous). Le prochain numéro de notre Bulletin sera un spécial plaidoyer pour la THA afin que ceux qui doutent encore puissent être convaincus.

Bonne lecture.



Comparaison entre la population examinée en actif et les nouveaux cas de Trypanosomiose à gambiense

2. Situation épidémiologique de la THA en 2010

L'année passée, nous avons présenté l'évolution de la maladie du sommeil par pays membres, entre 2005 et 2009 (voir Bulletin N°7). Dans le présent numéro, nous vous proposons une vue d'ensemble de la situation dans les sept pays de la plateforme THA pour l'année 2010.

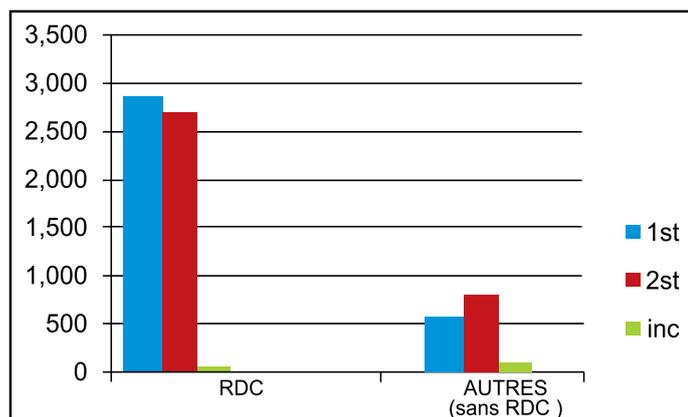
Entre 2009 et 2010, le nombre de cas de la maladie du sommeil a baissé de 25 % dans les pays membres de la Plateforme THA, surtout dans les quatre pays les plus touchés par la maladie en 2009. Les chiffres en Ouganda, au Tchad, et dans la République du Congo quant à eux sont restés stationnaires.

Tableau 1 – Nombre de cas déclarés par pays en 2009 et 2010

Pays	Nombre de cas en 2009	Nombre de cas en 2010	Réduction en %
RDC	7183	5629	22
RCA	1054	425	60
Sud Soudan	353	247	30
Ouganda	221	225	-2
Tchad	215	212	1
Angola	295	210	29
République du Congo	87	87	0
TOTAL	9408	7035	25

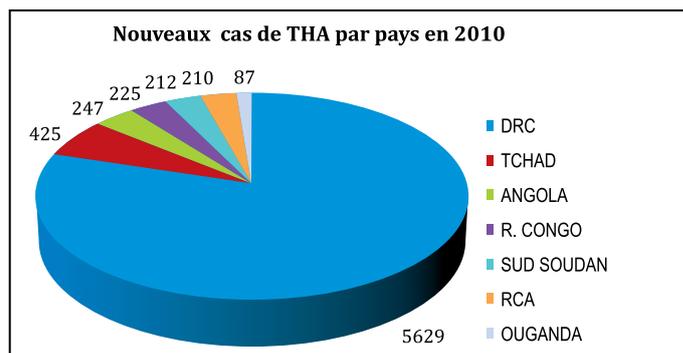
La République Démocratique du Congo (RDC) a déclaré 80 % de tous les cas (5629 / 7035), suivie de très loin par la République Centrafricaine (RCA) qui en a déclaré 6 % (425 cas), l'Ouganda 4 %, l'Angola, le Soudan et le Tchad 3

Graphique 2 - Comparaison entre les cas détectés en 2010 en RDC et dans les autres pays de la Plateforme THA, selon le stade de la maladie



% chacun, et le Congo Brazzaville 1 % (voir Graphique 1).

Graphique 1- Cas déclarés dans les pays de la plateforme THA en 2010

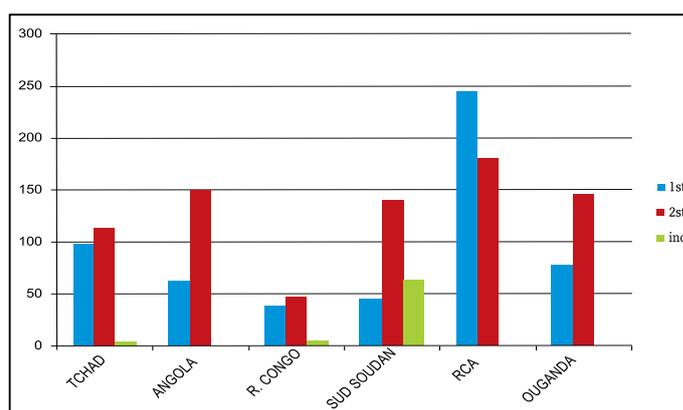


Pour l'ensemble des pays de la plateforme THA, la population totale examinée (2.329.895 personnes) représente 44 % de la population recensée par les programmes de lutte contre la maladie (5.251.477). Ce taux faible laisse supposer qu'il reste un nombre non négligeable de patients non diagnostiqués.

En 2010, la proportion globale de patients au premier stade de la maladie était similaire à celle des patients au deuxième stade, mais cette distribution était inégale selon les pays.

Ainsi, le Graphique 2 montre que la proportion de patients au premier stade était plus élevée en RDC que dans les autres pays. En RDC, le PNLTHA, soutenu par la Coopération Technique Belge, dispose de 35 équipes mobiles dédiées au recensement des cas et travaillant onze mois par an. Et pourtant, malgré ces moyens plus importants que dans les autres pays, ces équipes atteignent moins de 20 % de la population cible.

Graphique 3 - Répartition des cas par stade de la maladie et par pays (sauf RDC) pour 2010



Le Graphique 3 montre la distribution des cas dans les pays autres que la RDC. La proportion élevée de cas détectés passivement en Angola est due au dépistage systématique de tous les malades qui consultent dans certains centres des foyers endémiques, quelque soit la raison de leur consultation. Par contre, en Ouganda et au Sud Soudan, les activités de dépistage actif sont réduites.

Le dépistage actif permet de détecter un nombre plus élevé de patients au premier stade de la maladie (2380 sur 3425, soit 67 %), alors que le dépistage passif détecte plus de patients au deuxième stade (2388 sur 3610, soit 66 %). Le stade de la maladie était inconnu chez 2 % des patients, tous pays confondus, soit parce qu'ils ont refusé la ponction lombaire, soit parce que l'échantillon recueilli n'était pas analysable.

Les chiffres sur les activités de dépistage par pays sont donnés dans les deux tableaux ci-dessous. Pour l'Angola, les sources de chiffres n'étant pas spécifiées, seuls les totaux par activité sont montrés.

Tableau 2 - Nouveaux cas détectés par dépistage actif (2010)

Pays	Dépistage actif de nouveaux cas			
	Stade 1	Stade 2	Inconnu	Total
RDC	2.016	734	52	2.802
Tchad	79	53	3	135
Angola	0	0	0	51
Rép. du Congo	22	14	4	40
Sud Soudan	0	0	0	0
RCA	235	111	0	346
Ouganda (Tbg)	23	21	0	44
Ouganda (Tbr)	5	2	0	7
TOTAL	2.380	935	59	3.425

Tableau 3 - Nouveaux cas détectés par dépistage passif (2010)

Pays	Dépistage passif de nouveaux cas			
	Stade 1	Stade 2	Inconnu	Total
RDC	849	1.964	14	2.827
Tchad	18	59	0	77
Angola	0	0	0	159
Rép. du Congo	15	32	0	47
Sud Soudan	44	140	63	247
RCA	10	69	0	79
Ouganda (Tbg)	20	52	0	72
Ouganda (Tbr)	29	72	1	102
TOTAL	985	2.388	78	3.610

Les résultats ci-dessus montrent que les efforts des uns et des autres portent leurs fruits, et que nous nous acheminons vers l'élimination de ce fléau dans un grand nombre de pays.

Toutefois la situation en RDC et dans certaines zones des autres pays reste préoccupante. Le manque d'informations actualisées sur le suivi actif de certains foyers, la persistance de zones d'insécurité empêchant le bon déroulement des activités de dépistage, et le manque généralisé de moyens techniques et surtout financiers pour couvrir les activités planifiées au début de l'année menacent tous les efforts entrepris, et font craindre un retour en force de la maladie.

Nous pensons que l'éradication de la maladie du sommeil nécessite des recherches sur de nouveaux outils diagnostiques et des traitements pouvant simplifier la prise en charge de la maladie. Notre plateforme doit donc redoubler ses efforts afin que les synergies mises en place contribuent à accélérer la réalisation de ces objectifs.

Dr Kadima Ebeja Augustin **Dr. Olaf Valverde Mordt**
 Coordinateur Plateforme THA Responsable Médical DNDi



Antoine Tarral, chef du programme clinique THA de DNDi,

Le Dr Antoine Tarral a rejoint DNDi comme responsable THA (trypanosomiase humaine africaine) en novembre 2010. Le Dr Tarral, qui a récemment servi comme chef de pharmacologie clinique à NOVEXEL SA, en charge du développement de nouveaux antibiotiques (phase 1 et phase 2), a environ 15 ans d'expérience de la pharmacologie clinique dans l'industrie pharmaceutique, ainsi que de CROs. De 1991 à 2006, le Dr Tarral a occupé divers postes à Sandoz (aujourd'hui Novartis) et Biotrial comme enquêteur dans les études de volontaires sains et médecin hygiéniste en chef de l'unité phase I. Le Dr Tarral a terminé sa pharmacologie postdoctorale à l'hôpital de La Pitié Salpêtrière, Paris, en neuro-psycho-pharmacologie après avoir obtenu son diplôme de M.D. à l'Université de Nancy.



Nathalie Strub Wourgaft, directeur médical à DNDi

Dr Nathalie Strub Wourgaft a rejoint DNDi comme directeur du développement clinique en février 2009. Le Dr Strub, qui a été plus récemment comme directeur du développement clinique à Trophos, a plus de 15 ans d'expérience de développement clinique, y compris avec Pfizer, de 2000 à 2003 et Lundbeck de 1995 à 1999. Elle a également servi comme directeur médical pour un ORC de 2004 à 2005, ainsi que pour le bureau français de Aspreva de 2005 à 2008. Dr Strub est diplômée comme médecin de l'hôpital Necker, Université René Descartes Paris en 1983.

3. Atlas de la trypanosomiase humaine africaine

Généralités et justification

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) s'est engagée à soutenir les efforts des pays endémiques pour la trypanosomiase humaine africaine (THA) visant à enlever cette maladie comme problème de santé publique. La cartographie de la maladie joue un rôle clé dans cette lutte, car des informations précises et à jour sur la distribution de la maladie permettent de planifier et de surveiller les activités mises en place.

Pour cette raison, l'OMS a lancé en 2008 le projet d'un Atlas de la THA, en association avec la FAO (Food and Agriculture Organisation), dans le cadre du Programme de Lutte contre la Trypanosomiase Africaine (PLAT). Cette initiative de l'OMS a pour but de géo-localiser les informations sur la présence et l'absence de THA et comprendre la distribution spatiale de la maladie. Une mise à jour régulière fait de cet Atlas un outil dynamique qui, montre l'évolution de la distribution géographique de la maladie.

Méthodologie

L'OMS et la FAO ont développé une méthodologie basée sur les Systèmes d'Informations Géographiques (SIG) pour cartographier de manière précise la distribution de la maladie dans l'espace et dans le temps. Les nouveaux cas de THA, dus à *T. b. gambiense* ou à *T. b. rhodesiense*, et les personnes dépistées dans une entité géographique définie ont été choisis comme variables clés pour cartographier la maladie.

Au cours des dix dernières années, l'intensification des activités de surveillance et de lutte ont produit une énorme quantité d'informations sur la présence et l'absence de la maladie. Ces données épidémiologiques recueillies et rapportées par les Programmes Nationaux de Lutte contre la Trypanosomiase Humaine Africaine (PNLTHA), les organisations non gouvernementales (ONG) et les instituts de recherche forment la base de l'Atlas de la THA. Ces informations, non publiées pour la plupart, ont été analysées, harmonisées et conservées dans une base centralisée (base de données épidémiologiques) et traitées par un système de gestion de base de données.

En même temps, une base de données pour les sites localisés a été créée. Les rapports contenaient de nombreuses données géographiques sous forme de coordonnées géographiques obtenues par GPS et de croquis cartographiques. D'autres sources de coordonnées géographiques ont été utilisées pour compléter et vérifier les coordonnées géographiques disponibles dans les rapports (divers répertoires toponymiques et cartes du domaine publique). L'expérience des professionnels de la santé et des équipes mobiles dans les zones endémiques a aussi contribué à ce processus de référencement géographique.

Finalement l'Atlas permet de rapprocher les données épidémiologiques et les sites référencés géographiquement, permettant ainsi de situer les cas de THA au niveau des villages. Ce système d'information a permis de cartographier la distribution de la maladie avec une précision jamais égalée.

Les résultats finaux ainsi que les données de départ utilisées pour créer cet Atlas seront mis à la disposition du public à travers des sites web de l'OMS et de la FAO/PAAT, au profit des services de santé nationaux, des scientifiques, des communautés concernées, des décideurs politiques, et des donateurs.

La capacité des PNLTHA à gérer les données sera renforcée pour qu'ils puissent effectuer des mises à jour régulières et s'approprier l'Atlas au niveau national.

Résultats

Au total, 25 pays subsahariens ont déclaré des cas de THA entre 2000 et 2009. Le traitement des données est terminé pour 23 d'entre eux (Bénin, Burkina Faso, Cameroun, République Centrafricaine, Tchad, Congo, Côte d'Ivoire, Guinée Équatoriale, Gabon, Ghana, Guinée, Kenya, Malawi, Mali, Mozambique, Nigéria, Rwanda, Soudan, Togo, Ouganda, Tanzanie, Zambie et Zimbabwe) et leur cartographie est achevée. Le traitement des données est en cours pour les deux pays restants, c'est à dire l'Angola et la République Démocratique du Congo (RDC).

La base de données épidémiologiques contient actuellement :

- Les résultats du dépistage actif de plus de 2,2 millions de personnes, et
- Les cas détectés dans des structures de santé réalisant une surveillance passive.

A ce jour, environ 1.500 documents et fichiers (rapports épidémiologiques, comptes-rendus d'activités, cartes, bases de données et feuilles de calculs électroniques) issus de ces 23 pays endémiques ont été analysés. Cela comprend 42.235 cas de THA déclarés entre 2000 et 2009. Parmi ces cas, 90 % (38.139) ont été cartographiés, avec une précision moyenne estimée à 900 m. Les rapports contiennent des informations sur approximativement 6.035 localités différentes, dont 91,4% ont été cartographiées.

En ce qui concerne la RDC, 102.961 cas déclarés ont déjà été saisis dans la base de données et 64,4 % (66.307) d'entre eux ont été déjà cartographiés.

Conclusions

L'utilisation d'outils de SIG et de données épidémiologiques géo-référencées au niveau des villages permet de produire des cartes améliorant de manière importante la

qualité spatiale des cartes précédentes de la THA. L'engagement des PNLTHA, des ONG et des instituts de recherche pour créer cet Atlas de la THA a largement contribué à l'efficacité du processus de cartographie, et garantit la qualité des informations recueillies ainsi que la précision des résultats sortantes.

La cartographie complète des activités de lutte et de surveillance de la THA au niveau des villages sur une période de dix ans permet de représenter de manière détaillée et fiable la distribution géographique connue de la maladie et ses évolutions épidémiologiques. L'Atlas aidera à identifier les zones nécessitant un recueil supplémentaire de données.

L'Atlas de la THA devrait devenir un outil important pour prendre des décisions éclairées concernant la planification et l'évaluation des activités de lutte et de surveillance. L'Atlas de la maladie du sommeil pourrait aussi devenir un outil de plaidoyer utile. L'Atlas de la THA sera aussi utilisé comme base pour des méthodologies originales, fondées sur des preuves, pour estimer la population à risque et le fardeau de la maladie, et donc cibler plus efficacement les interventions. La qualité spatiale et la fiabilité de la base de données de la THA fournira aussi aux scientifiques un outil robuste pour explorer la relation entre la maladie du sommeil et les données concernant la démographie, le paysage et le climat, et d'autres dynamiques écologiques qui auront certainement un impact majeur sur l'évolution de la maladie dans l'avenir. Ces études pourraient éclaircir les interactions complexes entre l'hôte, le parasite, le vecteur, l'environnement, et le contexte socio-économique.

La base de données, cœur de l'Atlas de la THA, pourrait aussi permettre de conserver des données épidémiologiques précieuses, et servir de système de sauvegarde des données des PNLTHA nationaux.

L'Atlas sera un outil dynamique, mis à jour régulièrement, qui aidera l'OMS et ses partenaires dans leurs efforts pour limiter la maladie du sommeil. Un soutien technique et un renforcement des capacités faciliteront les mises à jour régulières par les PNLTHA, tout en renforçant l'appro-

priation de cet outil par les pays endémiques de la THA.

Remerciements

L'Atlas de la THA est une initiative de Département de Lutte contre les Maladies Tropicales Négligées de l'OMS, issue d'une collaboration technique entre l'OMS et la FAO dans le cadre du PLTA.

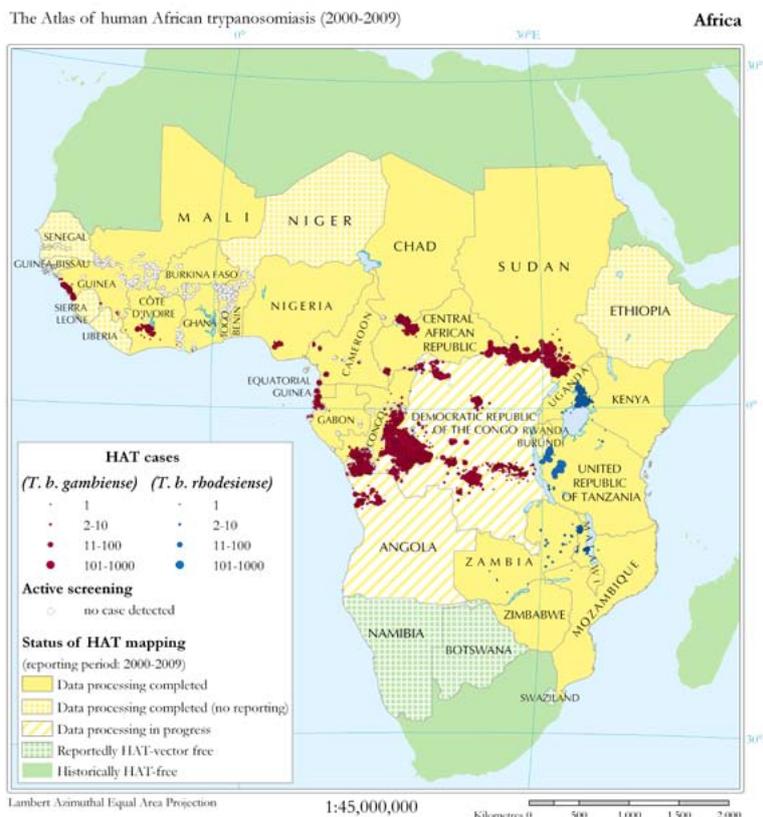
Les données épidémiologiques utilisées comme entrées pour créer l'Atlas ont été fournies par les Programmes Nationaux de Lutte contre la trypanosomiose humaine africaine et par les autorités nationales de l'Angola, Bénin, Burkina Faso, Cameroun, République Centrafricaine,

Tchad, Congo, Côte d'Ivoire, République Démocratique du Congo, Guinée Équatoriale, Gabon, Ghana, Guinée, Kenya, Malawi, Mali, Mozambique, Nigéria, Rwanda, Sierra Leone, Soudan, Togo, Ouganda, Tanzanie, Zambie et Zimbabwe ; et par les ONG Médecins sans Frontières, Epicentre, Malteser et Merlin; et les instituts de recherche, "Institut de Recherche pour le Développement, Institut Pierre Richet" (Côte d'Ivoire), "Projets de Recherches Cliniques contre la Trypanosomiose" (Côte d'Ivoire), "Centre International de Recherche-Développement sur l'Élevage en Zone Subhumide" (Burkina Faso), "Centre for

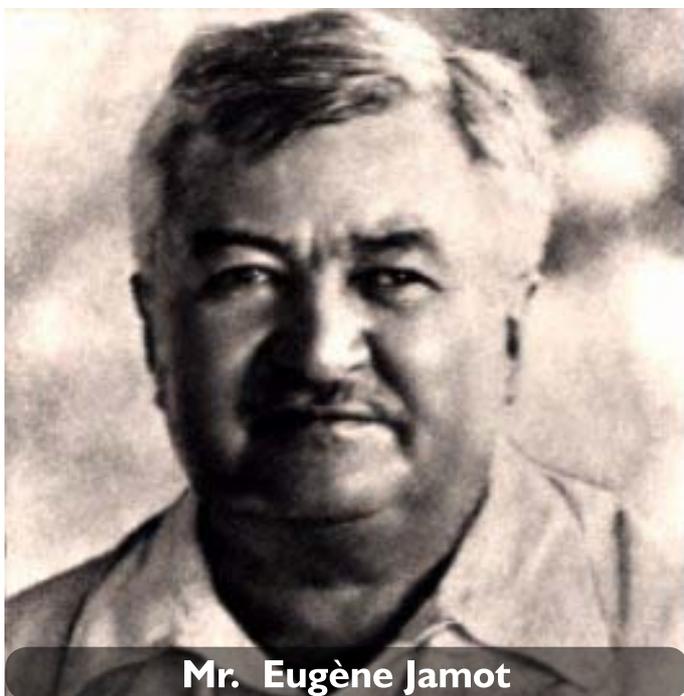
Infectious Disease, et College of Medicine and Veterinary Medicine" de l'Université d'Édinbourg. Ce travail a aussi bénéficié des activités de cartographie de la THA menées par le Dr. P. Bureau et P. Lucas en Afrique Central.

Autres publications sur le sujet

Cecchi G, Paone M, Franco JR, Fevre EM, Diarra A, Ruiz JA, Mattioli RC, Simarro PP (2009) **Towards the Atlas of human African trypanosomiasis** Int J Health Geogr 2009, 8:15 (<http://www.ij-healthgeographics.com/content/8/1/15>)
 Simarro PP, Cecchi G, Paone M, Franco JR, Diarra A, Ruiz JA, Fevre EM, Courtin F, Mattioli RC, Jannin JG (2010). **The Atlas of human African trypanosomiasis: a contribution to global mapping of neglected tropical diseases.** Int J Health Geogr 2010, 9:57 (<http://www.ij-healthgeographics.com/content/9/1/57>)



4. Du passé au présent



Mr. Eugène Jamot

4.1 Les postulats de Jamot

Plusieurs livres ont été écrits sur Eugène Jamot, et d'autres le seront peut être encore sur cet éminent scientifique.

Dans ce bulletin d'information, nous soumettons à la réflexion de nos lecteurs les postulats émis par cet épidémiologiste il y a une centaine d'années.

a. Qui était Jamot ?

Selon l'encyclopédie libre Wikipédia, l'entomologiste français Eugène Jamot (1879–1937) a joué un rôle majeur dans la prévention de la maladie du sommeil au Cameroun. Il est né en 1879 à La Borie, hameau de la commune de Saint-Sulpice-les-Champs, dans le Limousin. Jamot fait des études de médecine à Montpellier. En 1909, il s'inscrit à l'école de Médecine Tropicale de Marseille, et un an plus tard, en 1910, il se rend au Cameroun avec un groupe de spécialistes français de l'hygiène, et s'associe à des chercheurs allemands travaillant sur la maladie du sommeil. Jamot identifie la mouche tsé-tsé comme étant le vecteur des trypanosomes responsables de cette maladie. Mettant en œuvre les mesures utilisées contre les maladies transmises par les insectes lors de la construction du Canal de Panama, l'équipe de Jamot parvient à éradiquer la mouche tsé-tsé du Cameroun, et donc la maladie. Plus tard, Jamot fut nommé directeur de l'Institut Pasteur à Brazzaville. Il est mort le 7 avril 1937, dans le village de Sardent dans la Creuse, en France.

b. Ses postulats (tels que rapportés par le Général René Labusquière)

1. Dans les territoires où la densité médicale est faible, les distances considérables, la population dispersée, et où règnent des endémies meurtrières, **on ne peut attendre aucun résultat appréciable d'une médecine statique.**

2. Aucun renseignement précis sur le taux d'endémicité ne peut être escompté de l'examen pratiqué de malades qui se présentent spontanément dans les structures fixes. **Seules des enquêtes portant sur des tranches entières de population** sont susceptibles d'apporter des renseignements exploitables.

3. Une condition nécessaire au succès de ces enquêtes est un recensement complet et la possibilité d'obtenir par persuasion, ou si nécessaire par contrainte, **un pourcentage de présence élevé** aux tournées de prospection.

4. Une des premières tâches à remplir est de déterminer, parmi les maux à combattre, ceux auxquels il convient de s'attaquer en premier lieu, étant bien entendu que le but poursuivi n'est pas de faire de la recherche pure dans de beaux instituts, mais de travailler à une tâche urgente: **empêcher les hommes de mourir!**

5. Parmi les moyens de lutte possibles (stérilisation des porteurs de virus, éradication des vecteurs, protection des individus sains), variables selon l'endémie à combattre, **on choisira ceux dont l'efficacité est établie et qui se prêtent à une exploitation sur une large échelle.**

6. Les résultats obtenus seront **suivis par le moyen d'indices**, établis avec le maximum de rigueur.

7. L'instrument de la lutte sera un **service spécialisé** permettant de réaliser en milieu rural, à l'aide d'équipes mobiles, une prophylaxie de masse, portant sur des endémies majeures.

8. Ce service devra répondre aux caractéristiques suivantes :

- **autonomie** budgétaire, administrative et technique;
- **unité de direction;**



Dépistage actif à l'époque de Jamot

- **affranchissement des frontières administratives;**
- **spécialisation** du personnel;
- existence chez le personnel d'un **esprit d'équipe** générateur de dévouement et de rendement.

9. On pourrait ajouter comme neuvième postulat la nécessité d'une **présence permanente d'un médecin** pour diriger toutes les opérations.

En établissant ces postulats, Jamot agissait en épidémiologiste. Cette approche particulière se retrouve dans son goût du diagnostic biologique, de la notification précise des cas, de la statistique exacte et de la géographie médicale, et dans son désir d'avoir une idée aussi claire et aussi récente que possible de la situation, ainsi que dans les solutions proposées de l'injection stérilisante immédiate, l'usage prophylactique de médicaments à élimination lente, la vaccination, ou la destruction du vecteur.

c. Héritage de Jamot

Sans vouloir rester accroché au passé, nous devons reconnaître que certains de ces postulats restent pertinents pour les stratégies à mettre en place aujourd'hui pour éliminer la maladie du sommeil. Nous devons avoir une lecture actualisée de ceux-ci, et les reformuler en tenant compte de l'évolution des techniques diagnostiques, et de l'arrivée de nouveaux médicaments ou de nouveaux schémas thérapeutiques.

Que nous soyons chercheurs, décideurs politiques ou acteurs dans la lutte contre la THA, nous sommes tous invités à utiliser ce tremplin afin d'accélérer l'élimination de cette maladie.

4.2 Campagne d'épandage aérien en Angola et en Zambie

Opérations de pulvérisation aérienne séquentielle en Angola et en Zambie pour éradiquer les mouches tsé-tsé et la trypanosomiose dans la région de Kuando-Zambezi

Paulo Afonso¹, Vatunga Gedeão², Mafuta Júnior², Kiasekoka Miguel², Josenando Théophile²

- Instituto dos Serviços Veterinários, Ministério de Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas, Angola
- Instituto de Combate e Controlo das Tripanosomíases-ICCT, Ministério da Saúde, Angola

Dans le but de concrétiser les recommandations émises par les experts dans le domaine des trypanosomioses et des mouches tsé-tsé, venant de l'Angola, de Namibie, du Botswana et de Zambie lors des réunions qui ont eu lieu en 2003 et 2005, respectivement à Kasana (Botswana) et Luanda (Angola), un accord a été signé entre les quatre pays pour la mise en place d'un projet régional pour l'éradication des tsé-tsé et des trypanosomioses dans la ceinture commune de la région du Kuando-Zambèze, sous les auspices de la Campagne Panafricaine d'éradication de la mouche tsé-tsé et des trypanosomioses (PATTEC) de la commission de l'Union Africaine.

Les objectifs secondaires du projet étaient l'amélioration du niveau socio-économique des populations rurales, la protection de la faune et la création de conditions favo-



Equipe de pulvérisation en Angola, Juillet 2009

©Photo VATUNGA

rables pour la croissance du tourisme dans la sous-région, produisant ainsi un exemple de coopération et de collaboration sous-régionale.

Le moyen de lutte choisi pour cette région où sévit *Glossina morsitans centralis* était la pulvérisation aérienne séquentielle (SAT) avec l'insecticide pyréthrinoloïde Deltaméthrine 0,35 % ulv. L'aéroport de Katima Mulilo à Caprivi en Namibie avait été choisi comme base opérationnelle pour ces activités.

Les premières opérations ont été lancées en 2006 avec deux cycles de pulvérisations aériennes en Namibie et au Botswana, le long des fleuves Kuando, Zambèze et Linyanti.

Du 14 mai au 29 juillet 2009, les opérations de pulvérisations aériennes ont eu lieu le long des deux rives du fleuve Kuando, dans la municipalité de Rivungo, province du Kuando Kubango au sud-est de l'Angola, et dans les districts de Shangombo et Senanga au sud-ouest de la Zambie. Cinq cycles de pulvérisations ont permis de traiter une superficie de 5.000 Km² dans chacun des deux pays.

Ces opérations effectuées en Angola et en Zambie ont mobilisé cinq avions, un hélicoptère, et six pilotes. L'un des avions s'est écrasé sans perte de vie humaine. Le gouvernement angolais avait déboursé 3.383.493 dollars US pour la réalisation de ces opérations.

Des recommandations ont été émises pour poursuivre ces opérations en 2010 au nord-est de la municipalité de Rivungo, dans la province du Kuando Kubango en Angola et au sud-est de la Zambie, et pour réaliser une étude de faisabilité des mêmes opérations au nord de l'Angola, où les tsé-tsé et les trypanosomioses humaines et animales constituent un problème de santé majeur.



Materiel de piégeage en Angola, Juillet 2009

©Photo VATUNGA

5. Derniers événements scientifiques et informations diverses

5.1 Formation en pharmacovigilance

a) Terminologie

Les différentes phases de développement d'un nouveau médicament avant son autorisation de mise sur le marché (AMM) ne permettent pas de définir toutes ses caractéristiques. Dans la phase préclinique, le nombre d'animaux est trop limité et la durée des études trop courte pour pouvoir extrapoler toutes les données à l'homme. De la même manière, dans la phase clinique, le nombre de patients enrôlés est limité, les études se déroulent en milieu très contrôlé (différent de la situation sur le terrain), et les traitements concomitants sont très restreints, ce qui complique la détection d'effets indésirables rares et d'effets liés aux interactions médicamenteuses. Les événements indésirables liés aux médicaments constituent aujourd'hui un réel problème de santé publique. Ils ont une influence négative sur l'observance thérapeutique par les patients, et sont responsables d'une morbidité et d'une mortalité non négligeables.

La pharmacovigilance, définie comme étant la science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables des médicaments, joue donc un rôle capital.

Ceci est encore plus vrai pour les maladies négligées, comme la THA, pour lesquelles les médicaments sont soit très peu nombreux, anciens et toxiques, soit nouveaux et

donc nécessitant une pharmacovigilance active.

C'est pour répondre à ce besoin de compétences en pharmacovigilance que nous avons proposé cette formation aux acteurs de la Plateforme THA. Les objectifs de la formation étaient de :

- Leur faire prendre conscience de l'importance des effets indésirables des médicaments et leur ampleur ;
- Les informer sur l'existence d'un système de pharmacovigilance qui gère ces événements indésirables ;
- Leur apprendre comment et à qui doivent être notifiés les événements indésirables.

b) Déroulement de la formation

Cette formation, organisée en collaboration avec le PNL-THA, et le Centre National de Pharmacovigilance (CNPV) de la RDC, s'est tenue au Centre Catholique Nganda de Kinshasa du 18 au 21 Avril 2011. Elle était animée par des spécialistes du CNPV et plusieurs professeurs de l'Université de Kinshasa. Au total, 40 personnes y ont participé, dont deux venaient du Tchad, deux de la RCA, trois de l'Angola, et les autres de la RDC (Bandundu, les deux Kasai, la Province Orientale et Kinshasa).

La séance a débuté par une définition de la pharmacovigilance et de ses objectifs.

La notion d'événement indésirable a ensuite été traitée sous tous les angles, avec une définition pour les médicaments en général, mais aussi en fonction des différentes classes thérapeutiques, et des organes ou systèmes du



Facilitateurs et une partie des participants lors de la formation des pharmacovigilance, Kinshasa, RDC Avril 2011



Une vue des participants à la formation des pharmacovigilance, Kinshasa RDC Avril 2011

©Photo A. EBEJA

corps (système nerveux, peau, rein, système hépato-gastrique, etc.), en insistant particulièrement sur les trypanocides.

Les signes d'alerte de tels événements ont été discutés avant d'aborder la notification et le lien avec le médicament suspecté. Après des exercices pratiques réalisés en groupes, le rôle des différents acteurs de la pharmacovigilance a également été discuté. Au total, 29 présentations ont été effectuées durant ces quatre jours de formation.

À la fin de la formation, les participants de la RDC et des autres pays de la Plateforme se sont engagés à sensibiliser leurs pays respectifs sur ce domaine très important, surtout pour les essais cliniques. Certains ont proposé d'agir comme point de liaison dans leurs provinces et leurs structures hospitalières, pour notifier les événements indésirables au CNPV. Il faut préciser que dans le cas particulier des études cliniques, les événements indésirables doivent être notifiés aux responsables de l'étude et non au CNPV du pays.

Chaque participant a reçu un CD comportant toutes les présentations et une documentation spécifique, ainsi qu'un certificat de participation.

Une fois de plus, notre Plateforme THA a joué un rôle de catalyseur, et cette formation va pouvoir être utilisée pour mettre en place un système de pharmacovigilance fonctionnel dans les pays où il n'en existe pas. En RDC, les provinces ont des ressources humaines bien formées et motivées pour étendre cette activité, qui n'est bien implantée que dans la capitale (Kinshasa) et dans une moindre mesure au Katanga. Tous les modules utilisés pour cette formation sont conservés dans notre base de données, et nous mettons en réseau tous les participants, les facilitateurs ainsi que tous les scientifiques intéressés par cette discipline.

Dr. Kadima Ebeja Augustin
 Coordinateur de la Plateforme THA

5.2 Formation Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) à Nairobi

Compte-rendu de la formation sur les Bonnes Pratiques Cliniques et les Bonnes Pratiques de Laboratoire destinée aux moniteurs cliniques à Nairobi, Kenya

La formation a eu lieu à Nairobi au Kenya du 16 au 18 novembre 2010 au Olive Gardens Hotel de Hurlingham. Sept participants venaient d'Ouganda, et les autres venaient du Sud Soudan, du Nord Soudan et du Kenya.

De nombreuses professions étaient représentées : médecins, infirmiers, techniciens de laboratoire, et spécialistes de la santé publique.

Le Pr. Sherry Armstrong de *Clinical Research Africa* était chargée d'animer toutes les séances pendant les trois jours.

Objectifs

Apprendre aux participants les compétences nécessaires pour conduire des études cliniques selon les normes internationales, en ciblant particulièrement les bonnes pratiques cliniques et de laboratoire.

Vue d'ensemble du cours

- La formation s'est déroulée sur trois jours, de 9h00 à 17h00, avec une pause le matin, à midi, et l'après-midi.
- Les participants étaient à l'heure et les séances ont pu se dérouler normalement sans perturbations.
- Les participants pouvaient poser des questions pendant et à la fin des séances.
- Les participants ont aussi eu le temps d'échanger leurs expériences.
- Un examen écrit a eu lieu l'après-midi du troisième jour, suivi d'une visite des locaux de KEMRI.
- Les participants s'accordaient généralement pour dire que la formation était bien organisée.

Défis

- Tous avaient le sentiment d'un manque de temps pour les discussions qui ont dû être écourtées.
- Certains participants ont regretté le fait qu'il n'y avait qu'une seule animatrice pour les trois jours, mais ils ont reconnu qu'elle avait bien rempli son rôle en faisant participer tout le monde pendant les séances.
- Le premier jour était un peu difficile pour les participants ayant voyagé par la route toute la nuit et qui ont dû commencer la formation dès leur arrivée.

Conclusion

La formation était très pertinente et les méthodes d'enseignement ont permis de faire passer les messages efficacement. Le mélange des professions présentes a aussi permis d'exprimer des points de vue très divers. Tous les participants invités étaient déjà activement impliqués dans différents projets de recherche dans leur pays et ont été encouragés à mettre en pratique leurs nouvelles connaissances.

Le calme de l'hôtel était particulièrement apprécié et a permis un maximum de concentration.

Néanmoins, les participants dans l'ensemble ont dénoncé l'insuffisance des connaissances sur les pratiques de recherches, et la nécessité d'effectuer des formations sup-

plémentaires sur différents sujets.

Les participants ont remercié les organisateurs et l'animatrice pour leur engagement et pour la réussite du projet. Compte-rendu rédigé par le Dr. Andrew Edielu (un des participants).

Dr. Andrew Edielu est directeur médical du Lwala Hospital en Ouganda, et coordinateur pour la THA dans la sous-région de Teso/Lango.

5.3 Plaidoyer pour la THA soutenu par la collaboration PATTEC/FIND

Nous ne répèterons jamais assez que la trypanosomiose humaine africaine (maladie du sommeil) est une maladie négligée et que le plaidoyer est nécessaire pour contribuer à trouver des solutions. Mais tout plaidoyer, défini comme un exposé oral ou écrit qui défend une idée ou une cause, court toujours le risque de rester lettre morte.

La devise de la collaboration associant la campagne panafricaine d'éradication de la mouche tsé-tsé et de la trypanosomiose (PATTEC) de l'Union Africaine et FIND (*Foundation for Innovative New Diagnostics*) est de « passer de la décision à l'acte ».

Tous les acteurs de la Plateforme THA, PNLTHA, DNDi, CTB et les autres partenaires sont d'accord pour passer aux actions concrètes.

Un atelier a donc eu lieu du 23 au 24 Février 2011 à Kinshasa (loge familiale située à coté du Flat Hôtel LUNTU) pour faire le point sur la première phase (2009-2010) du plan stratégique du plaidoyer en RDC avec l'appui de la collaboration PATTEC/FIND, et surtout pour planifier la mise en œuvre de la cartographie des structures de santé impliquées ou non dans la lutte contre la THA en RDC.

Tous les cadres techniques de la direction du PNLTHA ont participé à cet atelier. La Plateforme THA était représentée par son coordinateur, et l'équipe FIND était représentée par Salomé Bukachi, Lakshmi Sundaram, Joseph N'dungu, Paul Bessell et Sylvain Beiler.

Le bilan de la première phase a été considéré comme positif dans la mesure où celle-ci a permis de mettre en place un

certain nombre d'outils de communication pour :

- Harmoniser la lutte contre la THA
 - Accroître l'indice de suspicion de la THA chez les professionnels de la santé
 - Améliorer les infrastructures de santé
 - Améliorer le diagnostic et la surveillance de la THA
 - Faire prendre conscience et renforcer l'appropriation du problème de la THA au niveau local, régional et international.
- Cependant, le PNLTHA a reconnu que l'élaboration des nouveaux outils et la validation des anciens ne sont pas terminées et doivent continuer.

Le budget de 97.950 dollars US alloué à ce plan a été utilisé à 66 % pour les activités réalisées jusqu'en Novembre 2010.

L'équipe PATTEC/FIND a présenté sa stratégie de caractérisation et de cartographie des structures de santé en RDC, totalement différente de la cartographie de la THA faite par l'OMS (Atlas THA).

En effet, il existe très peu d'informations concernant les structures de santé, le type de personnel, les caractéristiques des équipements (électricité, microscopes, centrifugeuses, réactifs), les médicaments, etc. Or pour un plaidoyer efficace, il est essentiel de savoir où se trouvent les différentes structures de santé et en quoi consistent leurs équipements. Ces informations permettent en outre de mieux orienter les recherches sur les outils diagnostiques et même les études cliniques.

Dès lors, la stratégie proposée est de récolter les données dans toutes les provinces où la THA est endémique, en commençant par le Bandundu qui servira de phase pilote, et en étendant ensuite cette cartographie et la caractérisation aux autres provinces.

Il est important que tout plaidoyer s'appuie sur les informations existantes concernant les structures (avec relevés GPS) et leurs équipements.

Le projet de plaidoyer permettra aussi de recueillir des données en impliquant les coordinations provinciales THA. Les activités ont débuté fin mars, et la phase pilote (Bandundu) devrait être terminée au 1 Juillet 2011. La stratégie devra ensuite être affinée avant d'être étendue aux autres provinces. Cette dernière phase devrait durer cinq mois, la fin de l'étude étant prévue pour le 1^{er} Décembre 2011.

Fait à Kinshasa

Dr. Kadima Ebeja Augustin
Coordinateur de la Plateforme THA



Participants à l'atelier sur le Plaidoyer, Kinshasa RDC Février 2011

© Photo A. EBEJA

5.4 Profil du produit cible pour de nouveaux médicaments contre la trypanosomiase humaine africaine

Un profil du produit cible (PPC) a été défini pour orienter les recherches sur des nouveaux médicaments contre la trypanosomiase humaine africaine. Chaque projet de R&D est ensuite sélectionné, mis en œuvre, et géré en fonc-

tion de matrices décisionnelles bien définies, basées sur ces PPC.

Le PPC doit être mis à jour en fonction de l'évolution de la maladie sur le terrain et de l'introduction des nouveaux médicaments. La dernière révision a débuté lors de la réunion scientifique de Nairobi en octobre 2010, et a été finalisée et approuvée par le comité directeur de la Plateforme THA lors de sa réunion à Bangui le 26 mai 2011. La version finale approuvée est donnée ci dessous.

I. Nouveau médicament contre les stades 1 et 2 de la THA

Idéal	Acceptable: amélioration par rapport au traitement actuel du stade 2	NECT
Efficace sur les stades 1 et 2	Efficace sur les stades 1 et 2 (utilisé uniquement contre le stade 2)	Stades 1 et 2 (utilisé uniquement contre le stade 2)
Large spectre (gambiense et rhodésienne)	Efficace uniquement contre <i>gambiense</i>	<i>gambiense</i>
Efficacité clinique > 95 % après 18 mois de suivi	A déterminer par des experts	Efficacité clinique : 96,5 % (Étude ITT NECT)
Efficace chez les patients résistants au méflarsoprol		Efficace
Mortalité liée au médicament < 0,1 %	Mortalité peut être liée au médicament < 1 %	Mortalité peut être liée au médicament 1,2 % (NECT Field)
Sans danger aussi chez la femme enceinte ou allaitante et chez l'enfant		Aucun événement indésirable spécifique mis en évidence chez les bébés nés ou allaités après traitement (NECT Field)
Présentations adulte et pédiatrique (rectale?)		Présentation pédiatrique DFMO + Nifurtimox 5 mg comprimé à diviser
Aucun suivi pour événement indésirable	Dosage hebdomadaire simple (sur le terrain)	Hospitalisation nécessaire
≤ 7 jours PO x1/j	10 jours PO (jusqu'à x3/j)	7 jours perfusion IV (x2/j) + 10 jours PO (x3/j)
< 7 jours IM x1/jour	< 10 jours IM x1/jour	
Stabilité dans zone 4 pendant > 3 ans	Stabilité dans zone 4 pendant > 12 mois	Stabilité dans zone 4 pendant > 24 mois
Trypanocide	Trypanostatique	Trypanostatique DFMO + trypanocide Nifurtimox
Plusieurs cibles	Cible unique (mais pas capté uniquement par le système transporteur P2)	
< 30 € / traitement complet* (coûts des médicaments uniquement)	< 100 €* / traitement complet	222,5 € / traitement complet (en 4 kits de traitement ; OMS)
	< 200 €* / traitement complet si les autres critères sont très bons	

2. Profil du Produit Cible à développer uniquement en cas d'efficacité non démontré d'un médicament pour le stade 2 lors d'études cliniques avancées

Idéal	Acceptable
Efficace contre stade I	Efficace contre stade I
Large spectre (<i>gambiense</i> et <i>rhodésienne</i>)	Efficace uniquement contre <i>gambiense</i>
Efficacité clinique > 95 % après 18 mois de suivi	Efficacité clinique pas plus mauvaise que celle de la pentamidine
0 % mortalité liée au médicament	0 % mortalité liée au médicament
Traitement ≤ 3 jours	Traitement ≤ 7 jours
Sans danger aussi chez la femme enceinte ou allaitante et chez l'enfant	Sans danger aussi chez la femme enceinte ou allaitante et chez l'enfant
Présentations adulte et pédiatrique	Présentations adulte et pédiatrique
Aucun suivi pour événement indésirable	Aucun suivi pour événement indésirable
Dose unique PO ou IM	2-3 doses quotidiennes PO ou IM
(dose unique dans les modèles animaux, demi-vie longue)	
Stabilité dans zone 4 pendant > 4 ans	Stabilité dans zone 4 pendant > 2 ans
Trypanocide	Trypanocide
Plusieurs cibles	Cible unique mais résistance pas facilement inducible
< 10 € / traitement complet	< 30 € / traitement complet

Olaf Valverde Responsable médicale **DNDi** Genève

5.5 Réunion du comité directeur de la Plateforme THA à Bangui

Le comité directeur de la plateforme THA est l'organe dirigeant de ce réseau. Il est composé de deux représentants par pays endémique membre et de représentants des institutions partenaires. Ce comité se réunit deux fois par an pour faire le bilan des activités et programmer la suite des événements.

La présidence est tournante, ainsi que le lieu de la réunion. Cette fois-ci, c'était la République Centrafricaine qui assurait la présidence, et la première réunion de l'année 2011 s'est donc tenue à Bangui du 26 au 27 mai 2011, dans la salle de réunion de l'Hôtel Oubangui. Au total, 20 participants ont pris part à ces travaux.

Prénom et Nom

Pays

Augustin Kadima Ebeja	Coordination
Gedeão Vatunga	Angola
Sylvestre Mbadingai	RCA
Bénédicte Noëlla Mandakombo	RCA
Victor Kande betu Kumesu	RDC
Dieudonne Mumba Ngoyi	RDC
Stephane Ngampo	République du Congo
Intisar Elrayah	Soudan
Mustafa Mubarak	Soudan
Richard Laku	Sud Soudan
Jean Claude Peka Mallaye	Tchad
Oumar Mahamt Saleh	Tchad
José Ramon Franco	Suisse
Nathalie Strub Wourgaft	Suisse
Antoine Tarral	Suisse
Olaf Valverde	Suisse
Wilfried Mutombo	France
Laurence Flévaud	Espagne
Enrica Picco	RCA
Didier Kalemwa	Suisse

L'événement était soutenu par les autorités gouvernementales, et l'ouverture et la clôture de la réunion ont été présidées par Monsieur Jean-Pierre Waboue, chargé de mission en matière juridique et représentant personnel du Ministre de la Santé Publique, de la Population et de lutte contre le SIDA (ce dernier étant en mission hors du pays). Les autres officiels étaient la Directrice Médicale de DNDi Genève, Nathalie Strub Wourgaft, et le Coordinateur de la Plateforme de la THA, le Dr Augustin Kadima Ebeja qui assure le secrétariat permanent du comité directeur.

La situation épidémiologique et thérapeutique dans les 6 pays représentés a été décrite, ainsi que les réalisations et les besoins non couverts au premier semestre 2011 (formations, ateliers et études en cours). L'idée de créer un site Web de la Plateforme et de mettre en réseau les comités



Séance réunion comité directeur, Bangui RCA, Mai 2011

©Photo A. EBEJA

d'éthique des pays membres a été discutée et adoptée. Le profil du produit cible (PPC) pour traiter la THA a été mis à jour et adopté après des améliorations apportées par les participants (voir tableau dans ce même Bulletin). Le développement en cours du fexinidazole, l'étude iLED de FIND sur la microscopie à fluorescence ont été présentés. Les pays membres de la Plateforme ont présenté une liste de 32 sites (15 en RDC) comme possibles endroits pour la recherche clinique sur la THA. Tous ces sites correspondent à des structures de Santé existantes dans des foyers connus de la Maladie du Sommeil et la liste est disponible sur demande à la Coordination. Certains de ces sites ne sont pas prêts directement pour commencer une recherche, il reste sous la responsabilité de chaque institution de recherche de faire une évaluation des sites au moment de préparer une activité concrète. Cette évaluation préliminaire doit être centrée sur différents facteurs, parmi lesquels, un des plus importants est la prévalence actuelle détectée de la maladie dans la zone de couverture du site, mais il faut aussi considérer l'existence d'un personnel capacité (ou capacitabile) et l'infrastructure, accessibilité, sécurité et moyens de télécommunication. La prochaine réunion du comité directeur est prévue à Bamako lors du Conseil Scientifique International de Recherche et Lutte contre les Trypanosomiasés (CSIRLT) en septembre 2011. Le Sud Soudan a été choisi comme lieu de la réunion annuelle scientifique conjointe avec EANETT et de la réunion du comité directeur en mai 2012. Tous les participants ont exprimé leur satisfaction et une photo de famille a été prise à la fin de l'atelier.

Sylvestre Mbadinai et Augustin Ebeja

5.6 Politique de recherche sur la santé au Sud Soudan

Au Sud Soudan, la Direction du Planning et de la Coordination du Ministère de la Santé est responsable de la recherche en matière de santé, qui est du ressort de la Division de la Recherche, du Suivi et Évaluations.

Les études menées chez l'homme sans justification scientifique sont par définition contraires à l'éthique, car elles peuvent faire courir des risques aux participants sans leur apporter aucun bénéfice. Même s'il n'y a pas de risque de préjudice, la perte de temps pour les sujets et les chercheurs engagés dans des activités non productives représente un gaspillage de ressources précieuses.

Il existe des moyens de s'assurer de la validité scientifique d'une étude médicale. C'est généralement le comité d'éthique qui s'en occupe, en vérifiant qu'un organisme compétent a considéré que l'étude était scientifiquement justifiée.

La structure actuelle du département de la recherche comporte une plateforme de données de recherche, un

comité d'éthique et un secrétariat pour la recherche.

Le comité d'éthique national est composé de sept personnes, spécialistes dans différents domaines, et pas nécessairement toutes des employées du ministère. Le comité d'éthique national examinera les propositions de recherche de manière indépendante, compétente, et dans les meilleurs délais.

Il existe deux formulaires standards de demande d'autorisation d'une étude sur la santé menée au Sud Soudan : un pour les études sociales et comportementales et l'autre pour les études médicales et cliniques. Les chercheurs (investigateurs principaux) doivent aussi soumettre une lettre de référence de leur établissement universitaire, l'autorisation du comité d'éthique de l'institution, un protocole d'étude détaillé, et les outils de recueil des données. La demande doit être soumise en sept exemplaires papier.

Conclusion

Le Sud Soudan sort d'une décennie de guerre civile qui a détruit les infrastructures sociales et physiques du pays. La politique de recherche en matière de santé va permettre au gouvernement du Sud Soudan de commencer à reconstruire une nation, régler et surveiller la recherche dans le pays.

Mots clés : Ministère de la santé, Gouvernement du Sud Soudan, comité d'éthique national, Sud Soudan.

Richard Laku

5.7 Projet MSF de lutte contre la maladie du sommeil en Province Orientale, République Démocratique du Congo

Catherine de Patoul, Bertrand Rossier, François Chapuis

En juillet 2007, Médecins Sans Frontières (Centre Opérationnel Genève) a initié un projet de lutte contre la THA à Doruma dans le district du Haut-Uélé, proche des frontières avec le Sud Soudan et la République Centrafricaine. Les activités de dépistage et le traitement des patients infectés se sont poursuivies dans les zones de santé de Doruma et Ango, et ont été démarrées à Bili en janvier 2009, grâce à l'intervention d'une deuxième équipe MSF. En mars 2009, toutes les activités ont dû être interrompues et les équipes évacuées suite à l'attaque de la base MSF à Banda par des rebelles de la LRA (Armée de Résistance du Seigneur) et à l'enlèvement de membres du staff expatrié et congolais. Les activités ont pu reprendre à Doruma en décembre 2009, et démarrer à Dingila et Bambesa dans le Bas-Uélé en septembre 2010.

Les programmes THA de MSF dans les Uélé sont développés dans un contexte sécuritaire très compliqué. En effet, les rebelles de la LRA continuent de sévir et de violenter les populations locales déjà très vulnérables, rendant l'ac-

cès aux soins très difficile. Mise à part la ville de Doruma où plusieurs tournées de dépistage ont permis de réduire la prévalence de la THA de 4,2 % à 0,7 %, le conflit a sévèrement restreint les déplacements des équipes mobiles et affecte ainsi le contrôle de la THA dans toute la région. De plus, les déplacements massifs de populations fuyant le conflit ont probablement contribué à la réémergence de la THA dans le Bas-Uélé.

Au total, 770 patients ont été traités pour la THA à Doruma, Gangala et Dingila en 2010, s'ajoutant aux 1570 patients traités entre 2007 et 2009. Ce nombre serait

bien plus élevé si les activités de dépistage avaient pu se dérouler normalement. Le dépistage de la THA est le seul moyen de faire apparaître la maladie dans les statistiques nationales, et pourtant il est inexistant dans de nombreuses régions reculées ou instables d'Afrique centrale. Par ailleurs, l'association thérapeutique NECT (*Nifurtimox/Eflornithine Combination Therapy*) pour les patients au deuxième stade de la maladie offre une solution efficace (très peu de rechutes), sûre (mortalité : 0,3 %), et simplifiée pour la prise en charge de la maladie du sommeil. MSF recommande fortement une extension de l'utilisation de NECT en RDC et ailleurs.



Malade trypanosomé en traitement dans le centre de MSF dans la Province orientale / RD. Congo

©Photo MSF-CH

6. Actualité sur les recherches en cours

6.1 Le fexinidazole, nouveau composé oral pour le traitement de la THA

Le fexinidazole est un nouveau médicament administré par voie orale, actif *in vitro* et *in vivo* contre les parasites *Trypanosoma brucei rhodesiense* et *T.b. gambiense*, tous deux responsables de la trypanosomiose humaine africaine (THA). Dans les études précliniques sur des modèles murins, l'administration de fexinidazole par voie orale a permis de guérir des souris atteintes de THA aiguë ou chronique. Les études précliniques d'absorption, distribution, métabolisme et élimination (ADME) ont montré que le fexinidazole est bien absorbé et se distribue facilement dans tout l'organisme, y compris au cerveau. Chez toutes les espèces animales étudiées, le fexinidazole est rapidement métabolisé, entraînant la formation d'au moins deux métabolites actifs (sulfoxide et sulfone) responsables de la majorité de son activité pharmacologique.

Les études de toxicologie réglementaires, y compris les études de sécurité pharmacologique avec administration de doses répétées sur 4 semaines chez le rat et le chien, ont montré que le fexinidazole est bien toléré jusqu'à la dose de 800 mg/kg/jour, sans problème de sécurité particulier.

Bien que le test de Ames ait montré que, à l'instar de nombreux nitroimidazoles, le fexinidazole est mutagène, ce composé n'est pas génotoxique pour les cellules des mammifères *in vitro* ou *in vivo*, et par conséquent ne devrait pas présenter un risque génotoxique pour l'homme. Ces résultats ont permis de démarrer les premiers essais cliniques de Phase I chez l'homme avec le fexinidazole. À ce jour, 96 volontaires sains d'origine subsaharienne ont été inclus et

randomisés pour recevoir soit une dose orale unique, soit des doses répétées à jeun allant jusqu'à 3600 mg/jour pendant 14 jours. Le médicament était métabolisé de la même manière chez l'homme et chez l'animal, avec des taux plasmatiques élevés du dérivé sulfone (M2). Le pic plasmatique était atteint au bout d'environ 24 heures, avec une demi-vie de 24 heures, ce qui permet d'administrer le médicament une fois par jour. Chez l'homme, la fraction libre de ce métabolite pharmacologiquement actif (M2) est égale à environ 43 %, ce qui laisse supposer qu'il traverse facilement la barrière hémato-méningée, comme le démontrent les études animales.

Le fexinidazole possède un bon profil de tolérance et de sécurité, et seul un sujet a présenté une augmentation des enzymes hépatiques. La fonction hépatique sera étudiée lors de la prochaine étude sur des doses répétées chez des volontaires.

Les études sur les interactions entre une dose unique de fexinidazole et des aliments ont montré une augmentation intéressante des concentrations sanguines du médicament. Cet effet sera utilisé chez des sujets sains pour déterminer la posologie par voie orale la meilleure et la plus facile à respecter pour les prochaines études cliniques pivot menées chez des patients. Notre objectif est de finaliser les études chez les volontaires au cours du 4^e trimestre 2011, et de démarrer l'étude pivot de Phase II/III début 2012.

DNDi a donc commencé à chercher des sites d'études adéquats en RDC et dans d'autres pays touchés. Le protocole de l'étude est en cours de finalisation, et la formation des futurs investigateurs va démarrer prochainement. Cette étude sera organisée en étroite coordination avec la Plate-



Prototype comprimé de fexinidazole

forme THA, afin qu'elle puisse aussi contribuer à améliorer l'expérience pratique des chercheurs africains.

Antoine Tarral, DNDi

6.2. LE NECT est déjà le traitement de première intention pour le stade 2 de la Trypanosomiase gambiense en 2010

La co-administration de Nifurtimox oral avec Eflornithine injectable, à durée et posologie réduite par rapport au traitement antérieur avec Eflornithine seule a été utilisé dans cinq des sept pays de la Plateforme en 2010. La plateforme THA s'implique et suit attentivement l'utilisation du NECT dans les pays membres. Voici le résultat (table 1) :

Table 1 : Répartition par pays endémique des malades traités de THA deuxième stade en 2010

Régime thérap.	Arsobal	DFMO	NECT	Autres	Total
RDC	347	707	1'767	4	2'825
RoC	6	42	0	0	48
Ouganda	0	13	57	0	70
Angola	0	149	0	0	149
Tchad	11	0	101	0	112
RCA	0	0	180	0	180
Sud Soudan			71	69	140
Total	364	911	2'176	73	3'524
%	10.3	25.8	61.8	2.1	100

Dans ce tableau nous avons repris les données de traitement des maladies de THA au deuxième stade de la maladie fournis directement par les pays membres. Il faut clarifier que les 3426 malades qui ont été diagnostiqués en premier stade (traités avec pentamidine) ne sont pas repris dans ce tableau. Les traitements avec melarsoprol (arsobal) ont été réalisés avant l'introduction formelle du NECT comme traitement de première intention au cours de l'année. 341 des patients traités avec Arsobal en RDC ont été traités à la province de Bandundu, dont ses équipes du personnel traitant ont bénéficié de formation au traitement avec NECT pendant le mois de Décembre, soutenus financièrement par DNDi (Bandundu Nord, 29 personnes) et la Coopération Technique Belge (Bandundu Sud 76 personnes) et organisées par le PNLTHA. Les formateurs avaient été capacités par l'OMS dans un cours international fait à Kinshasa en 2009.

Il y a eu aussi 75 personnes souffrant de Trypanosomiase rhodesiense qui ont été traités avec Arsobal en Ouganda, car le NECT ou l'Eflornithine ne sont pas efficaces pour cette forme de la maladie de sommeil.

Nous rappelons ici que suite à un accord entre les producteurs Sanofi et Bayer avec la OMS, les médicaments pour le traitement de la THA sont fournis gratuitement aux pays qui le sollicitent.

Parmi les deux pays qui n'avaient pas encore traité avec le NECT en 2010, l'Angola a présenté sa demande d'appro-

visionnement de NECT à l'OMS le 31 Décembre 2010 et commencé son utilisation en 2011. La Direction des Pharmacies, des Laboratoires et des Médicaments du Ministère de la Santé de la République du Congo a autorisé son utilisation le 27 Avril 2011, il manque seulement la demande officielle à l'OMS, signée par le Ministre de la Santé pour que cette combinaison puisse être aussi fournie à Brazzaville.

Information compilée par : Olaf Valverde, DNDi et Augustin Kadima Ebeja, coordination Plateforme THA

6.3 Les deux endémies de THA en Ouganda

L'Ouganda est dans une situation unique en ce qui concerne la trypanosomiase humaine africaine (THA) ou maladie du sommeil, car c'est le seul pays signalant des foyers actifs à la fois de *Trypanosoma brucei gambiense* (THA chronique) et de *T.b. rhodesiense* (THA aiguë). Au cours de la dernière décennie, *T.b. rhodesiense* n'a cessé de s'étendre depuis le sud-est de l'Ouganda (foyers traditionnels) vers les districts endémiques pour *T.b. gambiense* situés dans le nord-ouest du pays. Les flambées dans des zones où la THA n'avait encore jamais été associée à des problèmes de résistance médicamenteuse, comme dans le nord du pays, ont de sérieuses implications en termes de diagnostic et de traitement, et compliquent la lutte contre cette maladie. Dans une telle situation, la caractérisation des isolats de trypanosomes prélevés sur les patients, des mouches tsé-tsé et des réservoirs constitués par les animaux domestiques dans les districts du nord a une importance capitale. Le Dr. Enock Matovu et le Dr. Anne Kazibwe de la faculté de Médecine Vétérinaire de l'Université Makerere ont reçu une subvention pour mener ces activités dans les districts de Kaberamaido, Dokolo, Lira, Gulu et Amuru, dans le cadre du programme de recherche postdoctorale "Neglected Communicable Tropical Diseases and Related Public Health Research". Une somme de 150,000 euros sur 3 ans a été allouée par les Fondations Volkswagen, Mérioux, Nuffield et Calouste Gulbenkian. "Nous sommes reconnaissants aux Fondations européennes pour cette opportunité de cartographier les zones des deux formes de THA en Ouganda, car ces travaux nous permettront de mieux comprendre la coexistence redoutée des deux formes de la maladie au sein d'un même foyer. Ceci devrait permettre aux institutions concernées de mettre en place des mesures de lutte pertinentes dans les districts concernés," a déclaré le Dr. Enock Matovu, investigateur principal du projet. Le Dr. Anne Kazibwe, détentrice d'une bourse de recherche postdoctorale de l'Université Makerere et co-investigateur, a aussi exprimé sa satisfaction en déclarant que "le moment est arrivé pour que nous consolidions les progrès réalisés dans la lutte contre la THA en Ouganda, fruits des efforts concertés des nombreux acteurs du programme national de lutte depuis des dizaines d'années ». Les autres objectifs de ce projet sont la détermination des sensibilités aux médicaments des parasites présents dans ces districts, ainsi que la recherche de marqueurs génétiques d'une résistance aux trypanocides.

PARLONS BIOETHIQUE



L'École de Santé Publique de l'Université de Kinshasa en République Démocratique du Congo, sous l'instigation des Professeurs Kiyombo Mbela et Okitolonda Wemakoy, a, en collaboration avec l'Université de la Caroline du Nord à Chapel Hill et l'Université Catholique de

Louvain, initié le projet de création d'un Centre Interdisciplinaire de Bioéthique. Ce Centre s'intéresse à tous les axes qui nécessitent l'attention d'un centre de bioéthique. Cependant, les plus urgents à ce jour sont : l'éthique clinique, l'éthique de la recherche biomédicale, l'éthique de l'environnement, et l'éthique de politiques de santé.

Vision du Centre de Bioéthique

Devenir un centre d'excellence en matière de formation, de recherche et d'intervention en bioéthique dans l'Afrique francophone par un partenariat croissant avec des personnes et institutions intéressées au bien-être et à la dignité de l'être humain.

Mission du Centre de Bioéthique

Produire des chercheurs, dirigeants et collaborateurs de toutes les spécialités scientifiques, technologiques et professionnelles des pays d'Afrique francophone ayant une vision de transformer la situation de la personne humaine par une recherche et des actions en santé et développement qui tiennent compte du respect des droits, de la dignité et du bien-être de la personne humaine, dans un contexte inégalitaire, de marginalisation, et d'insuffisance des moyens.

Quelques réalisations

- Naissance en septembre 2006 à Kinshasa
- Un cours sous forme de séminaires sur la bioéthique et l'éthique de la recherche donné aux étudiants de plusieurs facultés de l'Université de Kinshasa chaque samedi de 14 h 00 à 17 h 00.
- Participation d'un membre de CIBAF à un atelier de formation de renforcement de capacité des membres des comités d'éthique au Malawi en 2006
- Publication d'articles sur la bioéthique dont les membres de CIBAF sont co-auteurs dans des Revues scientifiques francophones et anglophones de renom
- Organisation des ateliers de formation pour les membres des Comités National d'éthique en RD Congo ; Congo Brazzaville et en République Centrafricaine.
- Un groupe de cadres de domaines diversifiés a été formé en Belgique et aux États unis pour l'établissement du Centre à l'École de santé Publique de Kinshasa
- Participation de trois membres su CIBAF aux journées de Bioéthique tenues à Dakar.

Travail en cours

- Développement des curriculums qui seront intégrés au programme de formation en Santé Publique et aux cours de la faculté de Médecine à l'Université de Kinshasa
- Production des travaux de recherche en bioéthique qui tiennent compte du contexte local
- Organiser des ateliers locaux, régionaux et internationaux sur la bioéthique et l'éthique de la recherche pour l'Afrique francophone
- Disséminer des informations sur la bioéthique par des publications, des sites Internet, des blogs, des articles et des ouvrages qui couvrent la région.
- Formation modulaire de courte durée des candidats en éthique clinique, éthique de la recherche, gestion d'un comité d'éthique de la recherche, gestion d'un comité d'éthique d'une structure de la santé et en bioéthique.

Projets d'avenir

- Création d'un programme de maîtrise en Santé Publique avec concentration sur la bioéthique.
- Introduction du cours d'éthique de la recherche comme cours obligatoire pour tout candidat au doctorat à l'École de Santé Publique.
- Renforcement d'un réseau inter universitaire entre les grandes villes du pays, notamment Kisangani, Lubumbashi, Matadi, Goma et autres en matière d'éthique de la recherche, de la santé publique et des Comités d'éthique
- Echange d'expérience avec 5 pays francophones notamment Madagascar dans le domaine de la bioéthique.
- Implication dans la création des principes, lois et règlements en matière d'éthique médicale et d'éthique de la recherche au niveau national.

Nos partenaires

Centre de Bioéthique de l'Université de Namur
Autres programmes de Bioéthique Fogarty
Département d'Epidémiologie, UNC, Chapel Hill, États-unis
Ecole de Médecine sociale de l'UNC, Chapel Hill, États-unis
Plateforme THA

Personnes de contact (Ecole de Santé Publique Université de Kinshasa)

Patrick Kayembe, Investigateur Principal
patekayembe@yahoo.fr

Félicien Munday, Coordonnateur CIBAF
+243 998 419 816

Bavon Mupenda, Coordonnateur CIBAF
+243 997 701 091
bavonmupenda2@yahoo.com

7. Agenda scientifique 2011-2012

2011 :

Date	Lieu	Événement
12-16 Septembre 2011	Bamako, Mali	Conseil Scientifique International pour Recherche et la Lutte contre les Trypanosomiase (CSIRLT)
3 - 6 octobre 2011	Barcelone en Espagne	7ème Congrès Européen sur les Maladies Tropicales
24 - 27 octobre 2011	Addis-Abeba en Éthiopie	Réunion du réseau africain pour l'innovation en matière de médicaments et de diagnostic (ANDI)

2012 :

Date	Lieu	Événement
11-14 mars	Atlanta, USA	International Conference on Emerging Infectious Diseases
31 mars /3 avril	Londres, Royaume-Uni	22ème Congrès européen de microbiologie clinique et des maladies infectieuses
3-5 avril	Glasgow, Royaume-Uni	BSP spring meeting - 50 years of Parasitology in the UK-2012
18-20 avril	Genève, Suisse	Geneva Health Forum
8-11 mai	Thessaloniki, Grèce	30ème réunion annuelle de la Société européenne des maladies infectieuses pédiatriques
13-16 juin	Bangkok, Thaïlande	15ème Congrès international sur les maladies infectieuses
16-18 juin	Washington, USA	Global Health Council Annual Conference



Participants à la réunion sur la Bioéthique, Adis Ababa, Ethiopie, Mars 2011

©Photo A. EBEJA

8. Publications récentes sur la THA

Johon E. Chisi. Adamsons Muula et al. A retrospective Study of Human African Trypanosomiasis in three Malawian districts. *Tanzania Journal of Health Research* 2011.13(1): p 79-86

Aksoy, S. (2011) Sleeping sickness elimination in sight: time to celebrate and reflect, but not relax. *PLoS NTD*, 5 (2), e1008.

Bucheton, B. et al. (2011) Human host determinants influencing the outcome of T.b. gambiense infections. *Parasite Immunol* Mar 8. (epub ahead of print)

Corbel, V. and Henry, MC. (2011) Prevention and control of malaria and sleeping sickness in Africa: Where are we and where are we going? *Parasit Vectors*, 4, 37

Deborggrave, S. et al (2011) Diagnostic accuracy of PCR in gambiense sleeping sickness diagnosis, staging and post-treatment follow-up: a 2-year longitudinal study. *PLOS NTD*, 5 (2), e972.

Hasker, E. et al (2011) Health care-seeking behaviour and diagnostic delays for Human African Trypanosomiasis in the Democratic Republic of the Congo. *Trop Med Int Health*. Mar 29

Jacobs, R.T. et al (2011) State of the art in african trypanosome drug discovery. *Curr Top Med Chem*. 11 (10), 1255-74

Kuepfer, I. et al (2011) Clinical presentation of T.b. rhodensiense sleeping sickness in second stage patients from Tanzania and Uganda. *PLoS Negl Trop Dis*. 5 (3), e968

Lang, T. (2011) Advancing global health research through digital technology and sharing data. *Science*. 331 (6018), 714-7

Mercer, L. et al. (2011) 2,4-Diaminopyrimidines as potent inhibitors of *Trypanosoma brucei* and identification of molecular targets by a chemical proteomics approach. *PLOS NTD*, 5(2), e956.

Njiru, Z. (2011) Rapid and sensitive detection of human African trypanosomiasis by loop-mediated isothermal amplification combined with a lateral-flow dipstick. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 69 (2), 205-209.

Ohmann, C. et al. (2011) Standard requirements for GCP-compliant data management in multinational clinical trials. *Trials*, 12, 85

Simarro, P. et al. (2011) The human African trypanosomiasis control and surveillance programme of the World Health Organization 2000-2009: the way forward. *PLOS NTD*, 5(2), e1007.

Tong, J. et al (2011) Challenges of controlling sleeping sickness in areas of violent conflict: experience in the Democratic Republic of Congo. *Conflict Health*, 5(1), 7.

Torrele, E. et al (2011) Fexinidazole--a new oral nitroimidazole drug candidate entering clinical development for the treatment of sleeping sickness. *PLOS NTD*, 4(12), e923.

Willyard, C. (2011) Putting sleeping sickness to bed. *Nature Medicine*. 17(1); 14-17.

La Plateforme THA et DNDi aimeraient remercier les partenaires suivants qui nous ont appuyé depuis 2003:

Le Département pour le Développement international (DFID) du ROYAUME UNI

Le Ministère Hollandais des Affaires Etrangères (DGIS) / HOLLANDE

Union Européenne - FP6

Médecins Sans Frontières / INTERNATIONAL

Medicor Foundation / LIECHTENSTEIN

Ministère des Affaires Européenne et Etrangères (MAEE) / FRANCE

République et Canton de Genève, Département Institutionnel, Solidarité Internationale / SUISSE

Agence Espagnole pour la Coopération et de Développement (AECID) / ESPAGNE

Agence Suisse de Développement et de Coopération (SDC) / SUISSE

Les Fondations privées Suisses et des Donneurs Individuels

Comité de rédaction:

Rédacteur en chef: Augustin Kadima Ebeja

Membres: Olaf Valverde ; Charles Wamboga ; Sylvestre Mbadingai ; Gédéon Vatunga ; Richard Laku ; Victor Kande et Nicolas Mbongo

Conseillers: José Ramon, Cecilia Schmid et Laurence Flévaud.

Adresse coordination de la Plateforme THA

Bureau de la représentation de Swiss TPH

11 Av Mpeti, quartier SOCIMAT

Kinshasa, Gombe

République Démocratique du Congo

Email: aebeja@dndi.org

Tél: 00243 81 081 22 38